



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ N.º de publicación: **ES 2 082 727**

⑫ Número de solicitud: 9401895

⑬ Int. Cl.⁶: C07D 487/04, C07D 471/04

A61K 31/495, //(C07D 487/04

C07D 235:00, C07D 209:00)

(C07D 487/04, C07D 241:00

C07D 209:00), (C07D 471/04

C07D 235:00, C07D 221:00)

(C07D 471/04, C07D 241:00

C07D 221:00)

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: 01.09.94

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 16.03.96

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud: 16.03.96

⑱ Solicitante/s:
Universidad Complutense de Madrid
Avda. Séneca, 2
Madrid, ES

⑲ Inventor/es: **López Rodríguez, María Luz;**
Rosado Samitier, María Luisa;
Benhamú Salama, Bellinda;
Fernández Velando, Esther;
Morcillo Ortega, María José y
Orensanz Muñoz, Luis Miguel

⑳ Agente: No consta

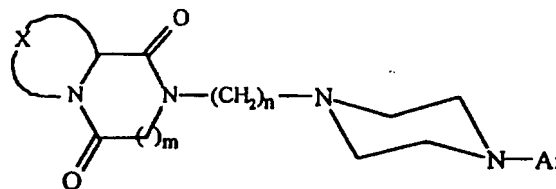
㉑ Título: **Nuevos derivados de arilpiperazinas.**

㉒ Resumen:

Nuevos derivados de arilpiperazinas.

La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general I, donde X es $-(CH_2)_3-o-(CH_2)_4-$; m es igual a 0 ó 1; n es igual a 1, 2, 3 ó 4. Ar es naftilo, benzofurano, benzodioxano, fenilo o fenilo sustituido por alquilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alcoxi, amino, alquilcarbamoilo, alquil-sulfonamido o alcóxycarbonilo.

Se describen los diferentes métodos alternativos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan afinidad por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, lo que indica su utilidad desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de trastornos en el SNC, tales como la ansiedad y depresión.



I

ES 2 082 727 A1

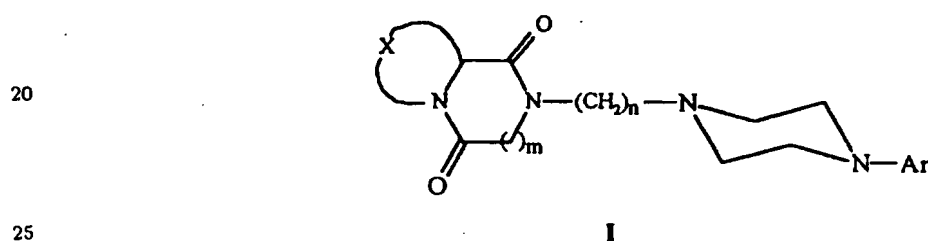
DESCRIPCION

Nuevos derivados de arilpiperazinas.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de arilpiperazinas, los cuales han mostrado una elevada afinidad por el receptor 5 - HT_{1A}.

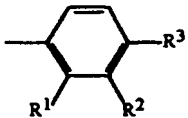
Existen antecedentes sobre el importante papel que los agonistas del receptor 5 - HT_{1A} juegan en el control de la ansiedad y de la depresión. Hasta el momento, el único agonista 5 - HT_{1A} comercializado es la buspirona. Sin embargo, este fármaco carece de especificidad sobre dicho receptor, ya que es capaz de unirse a otro tipo de receptores (dopaminérgicos, α_1 y α_2 - adrenérgicos, ácido γ - aminobutírico (GABA) - benzodiazepinas y muscarínicos). Por consiguiente, la búsqueda de agentes más selectivos constituye una interesante alternativa en el tratamiento de la ansiedad.

Los nuevos derivados de arilpiperazinas se representan mediante la fórmula general I:



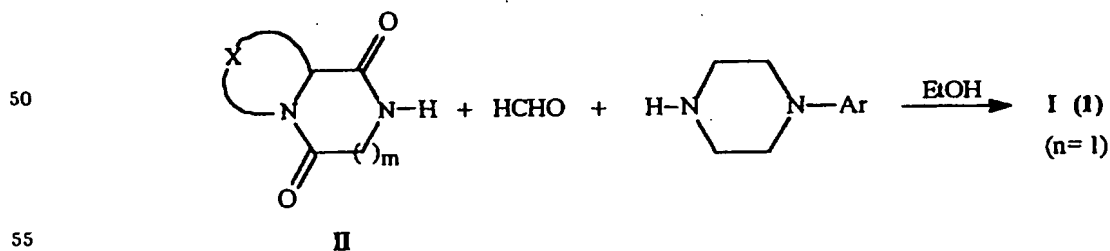
donde X es - (CH₂)₃ - o

- (CH₂)₄ - ; m es igual a 0 ó 1; n es igual a 1, 2, 3 ó 4

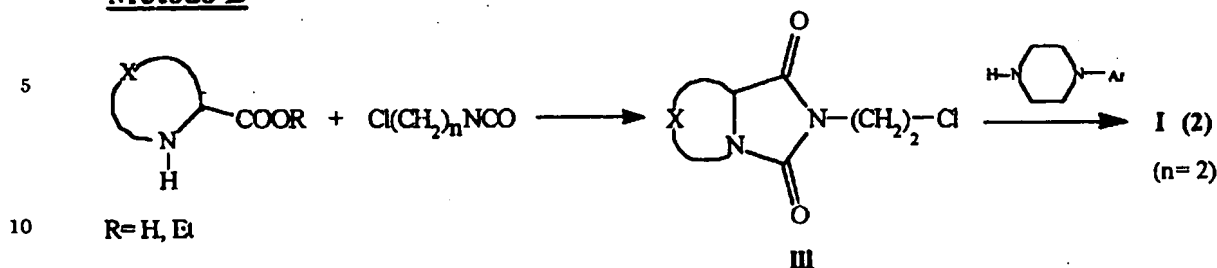
Ar es , naftilo, benzofurano o benzodioxano; en donde R¹, R² y R³ es hidrógeno,

alquilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, ciano, alcoxi, amino, alquilcarbamoilo, alquilsulfonamido o alcoxycarbonilo.

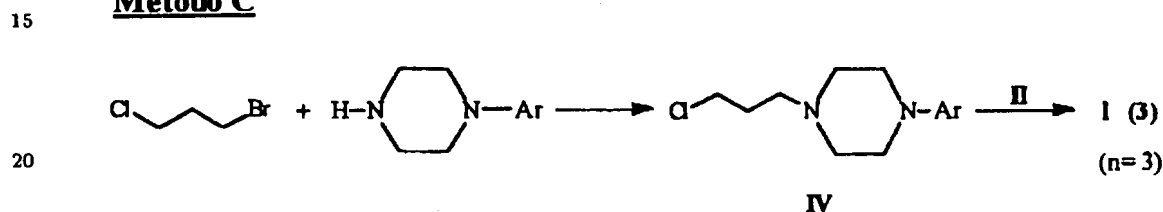
Los compuestos de estructura general I se han obtenido siguiendo las rutas sintéticas representadas en el Esquema.

Método A

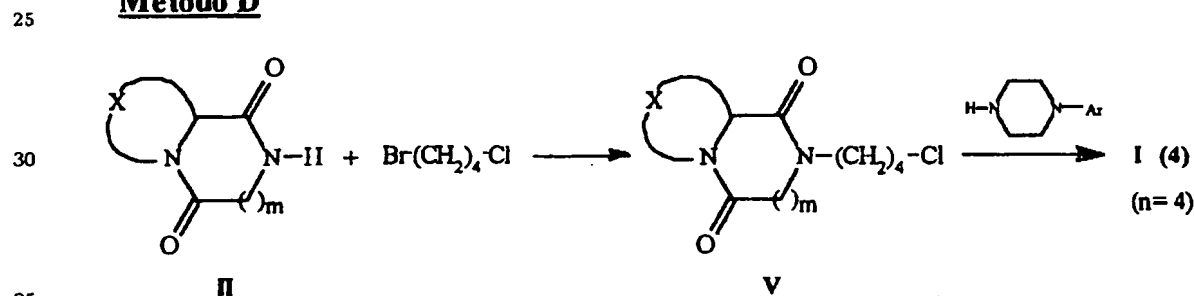
Método B



Método C



Método D



Los productos de fórmula **II** ($\text{X} = -(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$ y $m=0$) se han sintetizado por tratamiento de la L - prolina o del ácido D,L - pipecolínico con cianato potásico y posterior calefacción con ácido clorhídrico según los métodos descritos por H.D. Dakin, *J. Biol. Chem.*, **44**, 499 (1920) y M.E. Freed y A.R. Day, *J. Org. Chem.*, **25**, 2108 (1960). Los productos de fórmula **II** ($\text{X} = -(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$ y $m=1$) se han preparado de acuerdo con el procedimiento sintético descrito por T. Ueda y col, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 568 (1983).

Las 1 - arilpiperazinas no comerciales se han obtenido según los métodos que se describen en la literatura: *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1853 (1954); *J. Med. Chem.*, **32**, 1052 (1989); patente JP61, 152,655; *J. Med. Chem.*, **31**, 1934 (1988).

Por reacción de Mannich de **II** con formaldehído y 1 - arilpiperazinas (Método A), se han obtenido los compuestos de estructura general **I** (1) ($n=1$).

Por tratamiento de la L - prolina o del pipecolinato de etilo con isocianato de 2 - cloroetilo se obtienen los productos de partida de fórmula **III**. La reacción de sustitución de **III** con 1 - arilpiperazinas en proporción molar 1:1, utilizando acetonitrilo como disolvente en presencia de carbamato sódico conduce a los compuestos de estructura general **I** (2) ($n=2$) (Método B).

Los compuestos de fórmula **I** (3) ($n=3$) (Método C) se sintetizaron por reacción de **II** con las 4 - (3 - cloropropil) - 1 - arilpiperazinas (**IV**), las cuales se obtienen a partir de 1 - bromo - 3 - cloropropano y de la 1 - arilpiperazina correspondiente de acuerdo con el método descrito por J. Bourdais, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3246 (1968).

Por tratamiento de **II** con 1 - bromo - 4 - clorobutano en presencia de hidruro sódico en atmósfera de nitrógeno y posterior tratamiento del derivado halogenado **V** con la 1 - arilpiperazina correspondiente se

han sintetizado los compuestos de fórmula I (4) (n=4) (Método D).

Ejemplo 1

5 Método A

2 - (4 - Fenil - 1 - piperazinilmetil) - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a] piridina, 1a

10 A una suspensión de 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina (1,5 g) y 1 ml de formaldehído al 35% en 20 ml de etanol, se le adicionan 1,57 g de 1 - fenilpiperazina. La suspensión resultante se calienta en baño de agua durante 1 hora. Una vez enfriada la mezcla de reacción se precipita con 30 ml de agua, obteniéndose 3,1 g de 1a que se aísla en forma de diclorhidrato. P.f. 178 - 180°C.

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

15 2 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinilmetil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo [1,5 - a]piridina.2HCl.19H₂O. P.f. 160 - 162°C, 1b

20 2 - [4 - (m - Clorofenil) - 1 - piperazinilmetil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo [1,5 - a]piridina.2HCl.3H₂O. P.f. 176 - 178°C, 1c

2 - [4 - (m - Trifluormetilfenil) - 1 - piperazinilmetil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl. P.f. 165 - 166°C, 1d

25 2 - [4 - (p - Fluorfenil) - 1 - piperazinilmetil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo [1,5 - a]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 170 - 172°C, 1e

2 - [4 - (p - Nitrofenil) - 1 - piperazinilmetil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo [1,5 - a]piridina.2HCl. P.f. 166 - 168°C, 1f

30 2 - (4 - Fenil - 1 - piperazinilmetil) - 1,3 - dioxoperhidropirrolo[1,2 - c] imidazol.2HCl.3/2H₂O. P.f. 178 - 180°C, 1g

35 2 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinilmetil] - 1,3 - dioxoperhidropirrolo [1,2 - c]imidazol.2HCl. P.f. 168 - 170°C, 1h

2 - [4 - (m - Clorofenil) - 1 - piperazinilmetil] - 1,3 - dioxoperhidropirrolo [1,2 - c]imidazol - 2HCl.1/2H₂O. P.f. 146 - 148°C, 1i

40 2 - [4 - (m - Trifluormetilfenil) - 1 - piperazinilmetil] - 1,3 - dioxoperhidropirrolo[1,2 - c]imidazol.2HCl.H₂O. P.f. 158 - 160°C, 1j

2 - [4 - (p - Fluorfenil) - 1 - piperazinilmetil] - 1,3 - dioxoperhidropirrolo [1,2 - c]imidazol - 2HCl.H₂O. P.f. 180 - 181°C, 1k

45 2 - [4 - (p - Nitrofenil) - 1 - piperazinilmetil] - 1,3 - dioxoperhidropirrolo [1,2 - c]imidazol - HCl.H₂O. P.f. 150 - 151°C, 1l

Ejemplo 2

50 Método B

2 - (2 - Cloroetil) - 1,3 - dioxoperhidropirrolo[1,2 - c]imidazol, IIIa

55 A una suspensión de 5 g de L - prolina en 50 ml de acetona anhidra, se le agregan 4 ml de isocianato de 2 - cloroetilo y se calienta a reflujo durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. El sólido resultante se filtra y se cristaliza en dioxano/cloroformo, obteniéndose 8 g del ácido 1 - (2 - cloroetilcarbamoil) - 2 - pirrolidinacarboxílico. P.f. 154 - 156°C. A 5 g de dicho ácido se le adicionan 30 ml de ácido clorhídrico al 25% y la solución resultante se calienta a reflujo durante 35 minutos. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se disuelve en acetona anhidra y se seca sobre MgSO₄, aislandose 60 4,3 g de IIIa. P.e. 80 - 82°C (0,01 mm Hg).

2 - (2 - Cloroetil) - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina, *IIIb*

A una suspensión de 4 g de pipercolinato de etilo en 25 ml de acetona anhidra, se le agregan gota a gota 2,2 ml de isocianato de 2 - cloroetilo y se calienta ligeramente durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 6,3 g de 2 - (2 - cloroetilcarbamoil)pipercolinato de etilo (aceite). A 6 g de dicho éster se le adiciona una solución de hidróxido potásico en etanol al 10% hasta pH básico. La solución resultante se calienta a reflujo en 25 ml de etanol durante 45 minutos. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un aceite que se disuelve en éter etílico, aislándose 5,2 g de *IIIb*. P.e. 125°C.

2 - [2 - (4 - Fenil - 1 - piperazinil)etil]1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a] piridina, *2a*

A una suspensión de 3 g de *IIIb* y 2,93 g de carbonato sódico en 50 ml de acetonitrilo, se le adicionan 2,27 g de 1 - fenilpiperazina. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante cinco días. La mezcla de reacción se filtra en caliente y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice, aislándose un aceite que se transforma en el diclorhidrato; el sólido así aislado se cristaliza en cloroformo/acetato de etilo. P.f. 194 - 195°C.

De forma análoga se prepararon los compuestos:

2 - [2 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinil]metil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 179 - 180°C, *2b*

2 - [2 - [4 - (m - Clorofenil) - 1 - piperazinil]metil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.HCl. P.f. 224 - 225°C, *2c*

2 - [2 - [4 - (m - Trifluorometilfenil) - 1 - piperazinil]metil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.HCl. P.f. 208 - 209°C, *2d*

2 - [2 - [4 - (p - Fluorfenil) - 1 - piperazinil]metil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.HCl. P.f. 222 - 223°C, *2e*

2 - [2 - [4 - (p - Nitrofenil) - 1 - piperazinil]metil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.HCl. P.f. 253 - 254°C, *2f*

2 - [2 - (4 - Fenil - 1 - piperazinil)metil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol. P.f. 116 - 118°C, *2g*

2 - [2 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinil]metil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol.2HCl. P.f. 186 - 188°C, *2h*

2 - [2 - [4 - (m - Clorofenil) - 1 - piperazinil]metil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol - 2HCl. P.f. 174 - 176°C, *2i*

2 - [2 - [4 - (m - Trifluorometilfenil) - 1 - piperazinil]metil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol.2HCl. P.f. 206 - 208°C, *2j*

2 - [2 - [4 - (p - Fluorfenil) - 1 - piperazinil]metil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol - 2HCl. P.f. 196 - 198°C, *2k*

2 - [2 - [4 - (p - Nitrofenil) - 1 - piperazinil]metil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol - HCl. P.f. 130 - 132°C, *2l*

Ejemplo 3

Método C

2 - [3 - (4 - Fenil - 1 - piperazinil)propil] - 1,4 - dioxoperhidropirrol[1,2 - a] pirazina, *3m*

A una suspensión de 3 g de 1 - fenilpiperazina y 3,07 g de carbonato potásico anhidro en 18 ml de DMF anhidra, se le adicionan, en atmósfera inerte, 2,2 ml de 1 - bromo - 3 - cloropropano. La suspensión resultante se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice,

aislándose 3,48 g de IV.

A una solución de 2 g de 1,4 - dioxoperhidropirrol[1,2 - a]pirizina en 14,2 ml de DMF anhidra, en atmósfera inerte, se le adicionan en pequeñas porciones 0,52 g de hidruro sódico al 60% en aceite mineral. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 1 hora. A esta solución se le añaden, gota a gota, 3,48 g de IV en 14,2 ml de DMF anhidra, y la mezcla se calienta a 110°C durante 2 horas. Una vez enfriada la mezcla, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se añade sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, el disolvente se elimina a presión reducida y el aceite resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 3m que se aísla en forma de clorhidrato. P.f. 244 - 246°C.

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

- 2 - [3 - (4 - Fenil - 1 - piperazinil)propil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo [1,5 - a]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 213 - 215°C, 3a
- 2 - [3 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl.3H₂O. P.f. 208 - 210°C, 3b
- 2 - [3 - [4 - (m - Clorofenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl. P.f. 173 - 175°C, 3c
- 2 - [3 - [4 - (m - Trifluormetilfenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl.4H₂O. P.f. 206 - 208°C, 3d
- 2 - [3 - [4 - (p - Fluorfenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl. P.f. 205 - 207°C, 3e
- 2 - [3 - [4 - (p - Nitrofenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl. P.f. 118 - 120°C, 3f
- 2 - [3 - (4 - Fenil - 1 - piperazinil)propil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol - 2HCl. P.f. 210 - 212°C, 3g
- 2 - [3 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol.2HCl.H₂O. P.f. 212 - 214°C, 3h
- 2 - [3 - [4 - (m - Clorofenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol - 2HCl. P.f. 164 - 165°C, 3i
- 2 - [3 - [4 - (m - Trifluormetilfenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol.2HCl. P.f. 150 - 152°C, 3j
- 2 - [3 - [4 - (p - Fluorfenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol.HCl. P.f. 230 - 232°C, 3k
- 2 - [3 - [4 - (p - Nitrofenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,3 - dioxoperhidropirrol[1,2 - c]imidazol.HCl. P.f. 244 - 246°C, 3l
- 2 - [3 - [4 - (o - Cianofenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,4 - dioxoperhidropirrol[1,2 - a]pirazina.2HCl. P.f. 214 - 215°C, 3n
- 2 - [3 - [4 - (o - Tolil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,4 - dioxoperhidropirrol[1,2 - a]pirazina.2HCl. P.f. 259 - 261°C, 3ñ
- 2 - [3 - [4 - (o - Propoxycarbonilfenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,4 - dioxoperhidropirrol[1,2 - a]pirazina.HCl.H₂O. P.f. 69 - 70°C, 3o
- 2 - [3 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,4 - dioxoperhidropirrol[1,2 - a]pirazina.2HCl.H₂O. P.f. 142 - 144°C, 3p
- 2 - [3 - [4 - (p - Aminofenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,4 - dioxoperhidropirrol[1,2 - a]pirazina.3HCl.5H₂O.

P.f. 214 - 216°C, 3q

2 - [3 - [4 - (o - Tolil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,4 - dioxoperhidropirido [1,2 - a]pirazina.2HCl.3H₂O. P.f. 97 - 98°C, 3r

5 2 - [3 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,4 - dioxoperhidropirido[1,2 - a]pirazina.2HCl. P.f. 149 - 151°C, 3s

10 2 - [3 - [4 - (o - Propoxicarbamoilfenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,4 - dioxoperhidropirido[1,2 - a]pirazina.HCl.H₂O. P.f. 104 - 107°C, 3t

2 - [3 - [4 - (o - Butoxifenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,4 - dioxoperhidropirido[1,2 - a]pirazina.2HCl.H₂O. P.f. 187 - 188°C, 3u

15 2 - [3 - [4 - (m - Trifluorometilfenil) - 1 - piperazinil]propil] - 1,4 - dioxoperhidropirido[1,2 - a]pirazina.2HCl.H₂O. P.f. 276 - 278°C, 3v

Ejemplo 4

20 Método D

2 - [4 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,4 - dioxoperhidropirrola [1,2 - a]pirazina, 4m

25 A una solución de 1,5 g de 1,4 - dioxoperhidropirrola[1,2 - a]pirazina en 10,1 ml de DMF anhidra, en atmósfera inerte, se le adicionan en pequeñas porciones 0,39 g de hidruro sódico al 60% en aceite mineral. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 1 hora. A esta solución se le añaden, gota a gota, 2,24 ml de 1 - bromo - 4 - cloropropano en 4 ml de DMF anhidra, y la mezcla se calienta a 110°C durante 1,5 horas. Una vez enfriada la mezcla, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se añade sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión
30 reducida, obteniéndose 2 g de V como un aceite amarillo pálido. Este aceite se disuelve junto con 2,37 g de 1 - (o - metoxifenil)piperazina en 16,5 ml de acetonitrilo y a la mezcla resultante se le adicionan 1,71 ml de trietilamina y se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se elimina el disolvente a presión reducida, se añade agua y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se
35 seca sobre MgSO₄, el disolvente se elimina a presión reducida y el aceite resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 4m que se aísla en forma de diclorhidrato. P.f. 204 - 206°C.

De forma análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

40 2 - [4 - [4 - Fenil - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo [1,5 - a]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 198 - 199°C, 4a

2 - [4 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 199 - 200°C, 4b

45 2 - [4 - [4 - (m - Clorofenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl. P.f. 191 - 192°C, 4c

2 - [4 - [4 - (m - Trifluorometilfenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl.1/2H₂O. P.f. 141 - 142°C, 4d

50 2 - [4 - [4 - (p - Fluorfenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl.2H₂O. P.f. 168 - 169°C, 4e

55 2 - [4 - [4 - (p - Nitrofenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidroimidazo[1,5 - a]piridina.2HCl. P.f. 200 - 201°C, 4f

2 - [4 - [4 - Fenil - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidropirrola [1,2 - c]imidazol - 2HCl. P.f. 210 - 212°C 4g

60 2 - [4 - [4 - (o - Metoxifenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidropirrola[1,2 - c]imidazol - 2HCl P.f. 178 - 180°C, 4h

- 2 - [4 - [4 - (m - Clorofenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidropirrolol[1,2 - c]imidazol - 2HCl. P.f. 192 - 194°C, 4i
- 2 - [4 - [4 - (m - Trifluorometilfenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidropirrolol[1,2 - c]imidazol - 2HCl. P.f. 176 - 178°C, 4j
- 2 - [4 - [4 - (p - Fluorfenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidropirrolol[1,2 - c]imidazol - 2HCl.2H₂O. P.f. 196 - 194°C, 4k
- 2 - [4 - [4 - (p - Nitrofenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,3 - dioxoperhidropirrolol[1,2 - c]imidazol.2HCl. P.f. 86 - 88°C, 4l
- 2 - [4 - [4 - (o - Butoxifenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,4 - dioxoperhidropirrolol[1,2 - a]pirazina.2HCl.2H₂O. P.f. 188 - 190°C, 4n
- 2 - [4 - [4 - (m - Trifluorometilfenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,4 - dioxoperhidropirrolol[1,2 - a]pirazina.HCl.H₂O. P.f. 182 - 183°C, 4ñ
- 2 - [4 - [4 - (o - Propoxycarbamoilfenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,4 - dioxoperhidropirrolol[1,2 - a]pirazina.2HCl.H₂O. P.f. 88 - 90°C, 4o
- 2 - [4 - [4 - (m - Clorofenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,4 - dioxoperhidropirrolol[1,2a]pirazina.2HCl.H₂O. P.f. 159 - 161°C, 4p
- 2 - [4 - [4 - (o - Cianofenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,4 - dioxoperhidropirrido[1,2 - a]pirazina.2HCl.2H₂O. P.f. 219 - 220°C, 4r
- 2 - [4 - [4 - (o - Propoxycarbonilfenil) - 1 - piperazinil]butil] - 1,4 - dioxoperhidropirrido[1,2 - a]pirazina.2HCl.2H₂O. P.f. 77 - 78°C, 4s

Ejemplo 5

Inhibición de la unión específica de ³H - 8 - OH - DPAT al receptor serotoninérgico 5 - HT_{1A} en cerebro de rata in vitro

Las afinidades de algunos de los compuestos de estructura general I por el receptor serotoninérgico 5 - HT_{1A} en membranas de corteza cerebral de rata se determinaron mediante técnicas de radioligandos utilizando ³H - 8 - OH - DPAT [8 - hidroxil - 2 - (di - n - propilamino)tetralina] como ligando selectivo.

Procedimiento

Ratas albinas machos (*Rattus norvegicus albinus*), raza Sprague - Dawley, con un peso aproximado de 200 g, son sacrificadas por decapitación. Los cerebros se extirpan rápidamente y se congelan en nitrógeno líquido. El tejido se guarda a - 40°C hasta el momento de su utilización.

La corteza cerebral se homogeniza en 10 volúmenes de tampón Tris - ClH 50 mM, pH 7,7 a 25°C y se centrifuga a 18000 x g durante 20 min, a 4°C. El sobrenadante se desprecia y el sedimento se lava dos veces mediante resuspensión y centrifugación en las condiciones descritas. Después del tercer lavado el sedimento resuspendido se incuba a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugan nuevamente y el sedimento se resuspende en 10 volúmenes de tampón Tris - HCl con MgSO₄ 5mM y EDTA 0,5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de 100 µl de la suspensión final de las membranas (5 mg/ml de proteína) se incuban durante 10 min a 37°C con ³H - 8 - OH - DPAT 0,6 nM en presencia o ausencia del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 1,2 ml de tampón Tris - HCl 50 mM, pH 7,4. La unión no específica se determina con serotonina 10 µM. Los ligandos radiactivos unidos se separan de los libres por filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/B lavados dos veces con 5 ml de tampón Tris - HCl 50 mM, pH 7,4 a 4°C. Tras secar los filtros durante una hora a 60°C se adicionan 5 ml de líquido de centelleo (Aquisol) y se mide la radiactividad unida a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido.

Para la determinación de la inhibición de la unión de radioligando se utilizan seis concentraciones diferentes del fármaco. Los valores de unión específica obtenidos se representan directamente en función del logaritmo de la concentración del inhibidor. El valor de IC₅₀ se determina como la concentración del fármaco a la cual la unión específica de radioligando es un 50% del total.

^3H - 8 - OH - DPAT de New England Nuclear. Actividad específica aproximadamente 141 Ci/mmol.

Los resultados obtenidos se facilitan en la Tabla 1, junto con el valor de IC_{50} de la bupironea como referencia.

TABLA 1

Datos de afinidad por el receptor 5 - HT_{1A} .

Compuesto	IC_{50} (nmol)	Compuesto	IC_{50} (nmol)
1a	215,9	3d	11,6
1b	59,9	3g	41,9
1c	127,4	3h	14,2
1d	161,2	3i	126,7
1g	181,9	3j	8,2
1h	74,3	4a	154,8
1i	125,4	4b	17,4
1j	264,4	4c	16,2
2b	101,1	4d	22,4
2c	286,9	4e	126,4
2d	134,9	4g	53,2
2h	602,6	4h	12,2
2j	316,6	4i	24,0

TABLA 1 (Continuación)

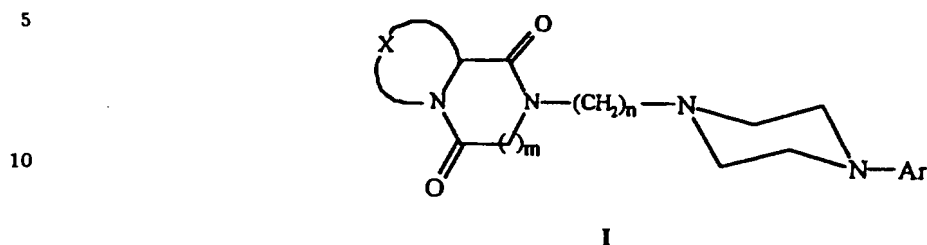
Datos de afinidad por el receptor 5 - HT_{1A}.

Compuesto	IC ₅₀ (nmol)	Compuesto	IC ₅₀ (nmol)
3a	321,3	4j	5,7
3b	13,3	4k	190,1
3c	125,9	buspirona	66

Los términos en que se ha descrito esta memoria deberán ser tomados siempre con caracter amplio y no limitativo.

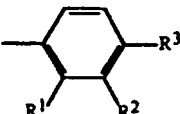
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I



15 en la que:

X es - (CH₂)₃ - o - (CH₂)₄ - ; m es igual a 0 ó 1; n es igual a 1, 2, 3 ó 4

20 Ar es , naftilo, benzofurano o benzodioxano; en donde R¹, R² y R³ es hidrógeno,

25 alquilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, ciano, alcoxi, amino, alquilcarbamoilo, alquilsulfonamido o alcoxycarbonilo.

30 2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es - (CH₂)₃ -, m es cero, n es 1 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, metoxi o amino.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es - (CH₂)₄ -, m es cero, n es 1 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, metoxi o amino.

35 4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es - (CH₂)₃ -, m es cero, n es 2 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, metoxi o amino.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es - (CH₂)₄ -, m es cero, n es 2 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, metoxi o amino.

40 6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es - (CH₂)₃ -, m es 0 ó 1, n es 3 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, nitro, ciano, metoxi, butoxi, amino, propilcarbamoilo, etilsulfonamido o propoxycarbonilo.

45 7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es - (CH₂)₄ -, m es 0 ó 1, n es 3 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, nitro, ciano, metoxi, butoxi, amino, propilcarbamoilo, etilsulfonamido o propoxycarbonilo.

50 8. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es - (CH₂)₃ -, m es 0 ó 1, n es 4 y Ar es naftilo, benzofurano, benzodioxano o un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, nitro, ciano, metoxi, butoxi, amino, propilcarbamoilo, etilsulfonamido o propoxycarbonilo.

55 9. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es - (CH₂)₄ -, m es 0 ó 1, n es 4 y Ar es naftilo, benzofurano, benzodioxano o un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, nitro, ciano, metoxi, butoxi, amino, propilcarbamoilo, etilsulfonamida o propoxycarbonilo.

10. Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I en donde n es igual a 1, **caracterizado** por la reacción de II con formaldehído y 1 - arilpiperazinas.

60 11. Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I en donde n es igual a 2, **caracterizado** por la reacción de la L - prolina o del pipercolinato de etilo con isocianato de 2 - cloroetilo y posterior reacción de sustitución del intermedio III con 1 - arilpiperazinas.

12. Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I en donde n es igual a 3, **caracterizado** por la reacción de II con las correspondientes 4 - (3 - cloropropil) - 1 - arilpiperazinas.

13. Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I en donde n es igual a 4, **caracterizado** por la reacción de II con 1 - bromo - 4 - clorobutano y posterior tratamiento del derivado halogenado con 1 - arilpiperazinas.

14. Compuestos de fórmula general I para su utilización como medicamentos.

15. Utilización de los compuestos de fórmula general I para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos en el SNC, tales como la ansiedad y depresión.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 082 727

⑫ N.º solicitud: 9401895

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 01.09.94

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.º: C07D 487/04, 471/04, A61K 31/495 // (C07D 487/04, 235:00, 209:00) (C07D 487/04, 241:00, 209:00) (C07D 471/04, 235:00, 221:00) (C07D 471/04, 241:00, 221:00)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US-3717634-A (YAO HUA WU and col.) 20.02.73 * Todo el documento *	1-15
A	FR-2092785-A (HOKURIKU SEIYAKU CO. LTD) 28.01.72 * Todo el documento *	1-15
A	EP-256936-A (RHONE-POULENC SANTE) 24.02.88 * Reivindicaciones 1,4; página 20, líneas 5-11 *	1-15
A	PERRONE, R. y col. Mixed 5-HT1A/D-2, Activity of a New Model of Arylpiperazines: 1-Aryl-4-(3-(1,2-dihydronaphthalen-4-yl)-n-propyl) piperazines. 1. Synthesis and Structure - Activity Relationships. Journal of Medicinal Chemistry, 1994, Vol. 37, Nº 1, páginas 99-104 * Todo el documento *	1-15
A	EP-296048-A (ADIR) 22.12.88 * Todo el documento *	1-15
A	EP-362555-A (HOECHST) 11.04.90 * Reivindicación 1; página 3, líneas 1-3 *	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
20.11.95

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/1